

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11 N° de publication :
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction).

2.197.873

21 N° d'enregistrement national :
(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

73.31939

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

22 Date de dépôt 4 septembre 1973, à 16 h 30 mn.
41 Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 13 du 29-3-1974.

51 Classification internationale (Int. Cl.) C 07 d 39/12.

71 Déposant : Société dite : RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT, résidant en
Hongrie.

73 Titulaire : *Idem* 71

74 Mandataire : Cabinet Beau de Loménie, 55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

54 Indolo[2,3-a]quinolizines, sels correspondants et procédé de leur préparation.

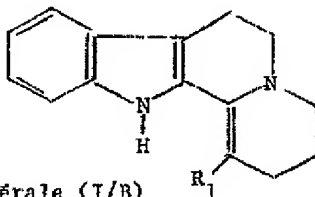
72 Invention de :

33 32 31 Priorité conventionnelle : *Demande de brevet déposée en Hongrie le 6 septembre 1972,
n. 2.251/R/ 485 au nom de la demanderesse.*

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention - 75732 PARIS CEDEX 15

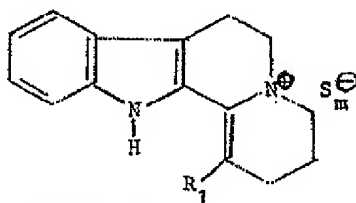
La présente invention concerne des indolo[2,3-a]quinolizines de formule générale (I/A) :

(I/A)



et leurs sels de formule générale (I/B)

(I/B)



ainsi qu'un procédé de leur préparation.

Dans les formules ci-dessus S_m représente un résidu acide et R_1 représente un radical alkyle comportant de 1 à 10 atomes de carbone.

Les composés de formule générale (I/A) et (I/B) où R_1 représente un radical éthyle sont connus et on les utilise pour la synthèse totale de la vincamine, tandis que les autres dérivés alkylés sont de nouveaux composés utiles pour préparer des composés à activité pharmaceutique.

Selon un procédé connu de préparation de l'éthyl-1 hexahydro-1,2,3,4,6,7 12H-indolo[2,3-a]quinolizine (E. Wenckert, B. Wickberg : J. Am. Chem. Soc. 87, 1580 (1965), on hydrolyse et on décarboxyle par ébullition avec l'acide bromhydrique l'éthyl- γ -bromopropylmalonate de diéthyle (qu'on obtient facilement à partir d'un ester malonique), on estérifie le composé obtenu par le diazométhane, on condense l'éthyl-2 bromo-5 valérate de méthyle ainsi formé avec la tryptamine et on traite la (indolyl-3 éthyl)-1 éthyl-3 pipéridone-2 avec l'oxychlorure de phosphore en obtenant le produit désiré.

Cependant le procédé connu présente divers inconvénients parmi lesquels on peut citer : le fait que le produit est obtenu avec un rendement relativement faible ; le fait que la réaction de la tryptamine et de l'éthyl-2 bromo-5 valérate de méthyle nécessite une durée prolongée d'ébullition à 70°C, ce qui provoque la décomposition du composé indole sensible à la chaleur et par conséquent diminue le rendement ; le fait que l'estérification de l'acide éthyl-2 bromo-5 valérique nécessite des conditions particulièrement sévères telles qu'un traitement par le diazométhane, sans doute par

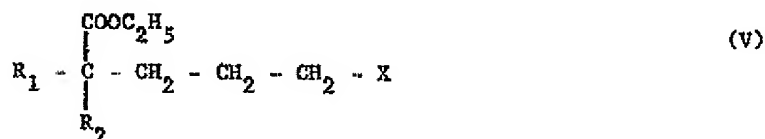
suite de l'effet de blocage de l'atome de carbone tertiaire adjacent au radical carbonyle ; surtout du fait que l'hydrolyse avec l'acide bromhydrique est très corrosive et nécessite un soin particulier et des matériaux de qualité particulière. Tous ces inconvénients rendent le procédé ci-dessus inapproprié à une réalisation à grande échelle.

Selon un autre procédé connu (A. LeHir, M. Janot, D. Stolk : Bull. Soc. Chim. France, 551/1958) on fait réagir la β -acétylpyridine avec le bromure de tryptophyle, on traite le sel obtenu avec un acide pour obtenir l'acétyl-1 octahydro-1,2,3,4,5,6,7,12b indolo/2,3-a/quinolizine, on réduit le radical acétyle de ce composé en radical éthyle et on soumet ce dernier composé à une oxydation en présence d'acétate mercurique pour obtenir le produit désiré. Le procédé présente les inconvénients suivants ; il est difficile de disposer des matières de départ, on obtient le produit avec un rendement relativement faible et la réduction du radical céto ainsi que l'oxydation par l'acétate mercurique ne peuvent être réalisées sans difficulté à l'échelle industrielle.

Le procédé de l'invention supprime ces inconvénients, on peut le mettre facilement en oeuvre à l'échelle industrielle, il conduit à des rendements élevés, on peut l'utiliser pour préparer toutes les hexahydro-1,2,3,4,6,7 indolo/2,3-a/quinolizines comportant un radical alkyle de longueur moyenne en position 1. L'invention concerne également de nouvelles substances de formules générales (I/A) et (I/B) (où S_m et R_1 ont les significations précédemment indiquées si ce n'est que R_1 ne peut représenter un radical éthyle) qu'on peut utiliser comme matières de départ ou comme intermédiaires pour préparer des composés pharmaceutiques utiles.

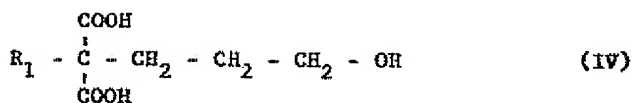
On prépare de la façon suivante les indolo/2,3-a/quinolizines de formule générale (I/A) et leurs sels de formule générale (I/B) où S_m et R_1 ont les significations précédemment indiquées.

a) on fait réagir avec une base en présence d'eau un composé de formule générale (V) :

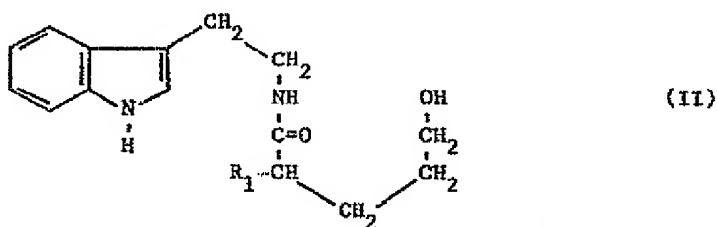


où R_1 a la même signification que ci-dessus, R_2 représente un radical cyano ou carbéthoxy et X représente un radical halogéno, on acidifie le mélange réac-

tionnel, on isole le dérivé d'acide malonique de formule générale (IV) ainsi obtenu :

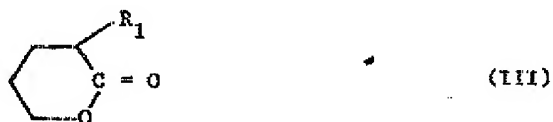


où R_1 a la même signification que ci-dessus, on fait réagir avec la tryptamine à l'état fondu, on traite avec un composé de phosphore réagissant facilement avec l'eau le dérivé d'indole de formule générale (II) ainsi obtenu :



puis on traite avec une base et, si on le désire, on transforme la base libre en un sel d'addition d'acide, ou

b) on fait réagir avec une base en présence d'eau un composé de formule générale (V), où R_1 , R_2 et X ont la même signification que ci-dessus, on acidifie le mélange réactionnel, on maintient à une température élevée, éventuellement en présence d'un solvant, le dérivé d'acide malonique de formule générale (IV) ainsi obtenu, où R_1 a la même signification que ci-dessus, on fait réagir avec la tryptamine, éventuellement en présence d'un solvant, le dérivé de pyrane de formule générale (III) ainsi obtenu :



où R_1 a la même signification que ci-dessus, on traite avec un composé de phosphore réagissant facilement avec l'eau puis avec une base le dérivé d'indole de formule générale (II) ainsi obtenu, où R_1 a la même signification que ci-dessus et, si on le désire, on transforme la base libre ainsi obtenue en un sel d'addition d'acide, ou

c) on fait réagir avec une base en présence d'eau un composé de formule générale (V), où R_1 , R_2 et X ont les mêmes significations que

ci-dessus, on acidifie le mélange réactionnel et on le maintient à température élevée, on fait réagir avec la tryptamine, éventuellement en présence d'un solvant, le composé de formule générale (III) ainsi formé, où R_1 a la même signification que ci-dessus, on traite avec un composé de phosphore réagissant facilement avec l'eau et ensuite avec une base, le dérivé d'indole de formule générale (II) ainsi obtenu, où R_1 a la même signification que ci-dessus et si on le désire on transforme la base libre ainsi obtenue en un sel d'addition d'acide.

- On peut préparer les composés de départ de formule générale (V) comme décrit dans la littérature.

Les synthèses précédemment décrites peuvent partir de l'un quelconque des intermédiaires auquel cas on réalise seulement les stades ultérieurs.

- Selon un procédé de l'invention, on isole tous les intermédiaires et tous les stades réactionnels partent de ces composés isolés. Cependant dans certains cas l'isolement des intermédiaires est inutile et on peut les utiliser pour le stade ultérieur directement dans le mélange réactionnel où ils se sont formés. Dans ces conditions il est parfois souhaitable de remplacer le solvant ou le milieu réactionnel par un autre solvant ou un autre milieu avant le stade réactionnel suivant.

- Dans le dernier stade du procédé de l'invention, on dissout ou met en suspension dans un solvant organique le dérivé d'indole de formule générale (II), de préférence dans le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, le dichloroéthane, le trichlorométhylène, le tétrachloroéthane ou le chlorobenzène, on ajoute au mélange un composé de phosphore réagissant facilement avec l'eau et on maintient le mélange entre 50 et 250°C, de préférence entre 110 et 160°C. On peut également utiliser des composés de phosphore liquides en excès de façon qu'ils servent également de milieu réactionnel.

- Comme composés de phosphore réagissant facilement avec l'eau, on peut utiliser un ou plusieurs composés de phosphore halogénés et/ou oxygénés de préférence en présence d'un halogène ou d'un hydracide halogéné. Parmi ces composés on peut citer le pentachlorure de phosphore, le trichlorure de phosphore, l'oxychlorure de phosphore, le mélange de pentoxyde de phosphore et d'acide chlorhydrique, et le mélange de trioxyde de phosphore et de brome.
- On peut utiliser le composé de phosphore en une quantité équivalente à celle du dérivé d'indole mais on préfère ajouter un excès du composé de phosphore au mélange réactionnel. Dans ce dernier cas, on élimine l'excès de composé de

phosphore après la réaction, par exemple en portant le mélange à ébullition avec de l'eau ou un alcool.

Lorsque la réaction avec le composé de phosphore s'achève, on ajoute une base au mélange et on maintient le mélange réactionnel à la température ordinaire ou à température élevée, de préférence entre 30 et 80°C ou à la température d'ébullition du mélange. On isole éventuellement du mélange la base de formule générale (I/A) ainsi obtenue, ou on peut utiliser le mélange tel quel dans des réactions ultérieures. On peut, si on le désire, séparer le produit sous forme d'un de ses sels de formule générale (I/B).

Dans ce dernier stade, on peut utiliser des hydroxydes alcalins ou alcalino-terreux tels que l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de calcium ou l'hydroxyde de baryum ou des sels de métaux alcalins fournissant des produits d'hydrolyse alcalins tels que le carbonate de potassium, le carbonate de sodium ou le phosphate trisodique. On peut ajouter la base au mélange réactionnel sous forme solide ou sous forme d'une solution ou suspension aqueuse.

Dans certains cas, il est préférable d'ajouter à la solution ou suspension aqueuse où se produit la réaction avec la base un solvant organique inerte non miscible à l'eau tel que le chloroforme, le dichloroéthane, le dichlorométhane ou le chlorobenzène.

Selon un procédé particulièrement préféré de l'invention on opère de la façon suivante : on utilise un excès d'un composé de phosphore, l'oxychlorure de phosphore, qui sert également de milieu réactionnel. On conduit la réaction à la température d'ébullition du mélange puis on élimine selon des techniques connues l'excès d'oxychlorure de phosphore.

Selon un autre procédé avantageux de l'invention on utilise comme composé de phosphore l'oxychlorure de phosphore et on conduit la réaction dans un hydrocarbure halogéné tel que le dichloroéthane ou le chlorobenzène à la température d'ébullition du mélange. En utilisant le procédé ci-dessus, on peut préparer, avec d'excellents rendements et dans des conditions convenant dans l'industrie, les composés de formule générale (I/A) et (I/B), par exemple la butyl-1-hydroxy-1,2,3,4,6,7-indolo[2,3-a]quinolizine qui est un composé nouveau. Un avantage très important du procédé de l'invention est qu'on peut utiliser les produits finaux dans des réactions d'addition sans isolement, directement dans le mélange réactionnel où ils se sont formés.

L'invention est illustrée par les exemples non limitatifs suivants.

EXEMPLE 1 :A) Acide éthyl- γ -hydroxy propylmalonique.

- On porte à ébullition en agitant pendant 0,5 heure, un mélange de 200 g (0,76 mole) d'éthyl- γ -chloro propylmalonate d'éthyle ($n_D^{20} = 1,4450$),
- 5 100 g (2,5 moles) d'hydroxyde de sodium et 600 ml d'éthanol en solution aqueuse à 50 %, puis on chasse l'éthanol par distillation et on porte le résidu à ébullition pendant encore 30 minutes. On refroidit le mélange à 20°C et on acidifie à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique concentré. On sépare les cristaux par filtration, on lave à l'eau et on sèche. On obtient 130 g (84 %) d'acide
- 10 éthyl- γ -hydroxy propylmalonique F. 129-130°C (en chauffant à la vitesse de 4°C/mn).

Analyse :

théorique pour $C_8H_{14}O_5$ (M = 190,1) : C = 50,53 % ; H = 7,37 %

trouvée : C = 50,35 % ; H = 7,30 %

- 15 Spectre infrarouge = ν_{\max} 1700 et 1725 cm^{-1} (C=O acide)

B) \int N-éthyl-2 hydroxy-5 valéroyl)-3 amino-2 éthyl-7-3 indole.

- On fond lentement un mélange de 16 g (0,1 mole) de tryptamine et 25,6 g (0,2 mole) d'acide éthyl- γ -hydroxy propylmalonique en agitant et sous atmosphère d'azote. On maintient la masse fondue entre 140 et 150°C
- 20 pendant 6 heures puis on la refroidit et on recristallise le produit brut ainsi obtenu dans le chloroforme. On obtient 24,5 g de \int N-(éthyl-2 hydroxy-5 valéroyl) amino-2 éthyl-7-3 indole. Rendement 85 % (calculé à partir de la tryptamine) F. 72-74°C (à une vitesse de chauffage de 4°C/mn).

Analyse

- 25 théorique pour $C_{17}H_{24}N_2O_2$ (M = 288,38) : C=70,80 % ; H=8,39 % ; N=9,71 %

trouvée : C=70,52 % ; H=8,43 % ; N=9,25 %

Spectre infrarouge (KBr) ν_{\max} 3260 cm^{-1} (NH de l'indole),
1620 cm^{-1} (C=O de l'amide).

- 30 C) Perchlorate d'éthyl-1 hexahydro-1,2,3,4,6,7 indolo-2,3-a-7 quinolizinium.

- A un mélange agité de 288 g de \int N-(éthyl-2 hydroxy-5 valéroyl) amino-2 éthyl-7-3 indole et 200 ml de chlorobenzène on ajoute 270 ml d'oxychlorure de phosphore et on maintient le mélange à 115-120°C pendant 1,5 à 2 heures. Ensuite on ajoute 100 ml d'eau et 400 ml de chloroforme, on refroidit
- 35 le mélange à 20°C et on sépare la phase aqueuse. On ajoute à la phase orga-

- nique 100 ml d'eau et 200 ml de chloroforme, on chauffe le mélange à 50°C et on ajuste le pH entre 11 et 14 en ajoutant une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium. On sépare les phases, on évapore la phase organique sous vide et on mélange le résidu avec 100 ml de méthanol. On ajuste le pH de la solution dans le méthanol entre 5 et 6 avec de l'acide perchlorique, on sépare par filtration la substance cristalline séparée, on la lave et on la sèche. On obtient 27,5 g (79 %) de perchlorate d'éthyl-1-hydroxy-1,2,3,4,6,7-indolo[2,3-a]quinolizinium : F. 176-177°C (à une vitesse de chauffage de 4°C/mn).
- 10 Analyse théorique pour $C_{17}H_{21}N_2O_4Cl$ (M = 352,81) :
- C = 57,87 % ; H = 6,00 % ; N = 7,94 %
- trouvée C = 57,58 % ; H = 6,20 % ; N = 8,00 %
- Spectre infrarouge (KBr) : ν_{\max} 3280 cm^{-1} (NH de l'indole), 1622 cm^{-1} (C=N).
- 15 Spectre ultraviolet (méthanol) : λ_{\max} 363 nm (log ϵ = 4,2095).

EXEMPLE 2 :

- A) Acide éthyl- γ -hydroxy propylmalonique.
- On porte à reflux pendant 4 heures un mélange de 21,6 g (0,1 mole) d'éthyl- γ -chloro propylcyanoacétate d'éthyle (n_D^{20} = 1,4510),
- 20 16 g (0,4 mole) d'hydroxyde de sodium, 50 ml d'eau et 20 ml d'alcool, puis on chasse l'alcool par distillation sous pression atmosphérique. On porte le résidu aqueux à ébullition pendant encore 3 heures puis on chasse par distillation 5 ml d'eau. On traite le mélange réactionnel comme décrit dans l'exemple 1/A en obtenant 17,9 g (87,4 %) d'acide éthyl- γ -hydroxy propylmalonique.
- 25
- B) éthyl-3 tétrahydro 2H-pyranone-2.
- On chauffe lentement en agitant entre 150 et 160°C 19,0 g (0,1 mole) d'acide éthyl- γ -hydroxy propylmalonique et on maintient à cette température pendant 30 minutes après la fin du dégagement de gaz. On soumet
- 30 le produit huileux obtenu à une distillation fractionnée sous vide. On obtient 11,6 g (91 % d'éthyl-3 tétrahydro 2H-pyranone-2. E. 128-132°C/16 mm Hg ; n_D^{26} = 1,4507.
- Analyse théorique pour $C_7H_{12}O_2$ (M = 128,17) : C = 65,62 % ; H = 9,3 %
- 35 trouvée : C = 65,59 % ; H = 9,4 %
- Spectre infrarouge : ν_{\max} = 1722 cm^{-1} (C=O de l'ester)
- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4) : τ = 5,78

(2H, $-\text{CH}_2-$ de l'ester), 7,40-8,70 (7H, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 9,08 (3H, $-\text{CH}_3$).

C) \int N-(éthyl-2 hydroxy-5 valéroyl) amino-2 éthyl-3 indole.

On chauffe à reflux pendant 3 heures sous atmosphère d'azote un mélange de 38,4 g (0,3 mole d'éthyl-3 tétrahydro 2H-pyranone-2, 40 g (0,25 mole) de tryptamine et 560 ml de chlorobenzène. On refroidit le mélange réactionnel, on sépare les cristaux par filtration, on lave et on sèche. On recristallise le produit brut dans le chloroforme. On obtient 68,5 g (95 % par rapport à la tryptamine) de \int N-(éthyl-2 hydroxy-5 valéroyl) amino-2 éthyl-3 indole, F. 72-74°C (avec une vitesse de chauffage de 4°C/mm).

D) Perchlorate d'éthyl-1 hexahydro-1,2,3,4,6,7 indolo-2,3-a/ quinolizinium.

On porte à ébullition pendant 12 heures, un mélange de 288 g de \int N-(éthyl-2 hydroxy-5 valéroyl) amino-2 éthyl-3 indole et 500 ml d'oxychlorure de phosphore, puis on chasse l'oxychlorure de phosphore par distillation. On ajoute au résidu 200 ml d'eau et 400 ml de dichloroéthane, on chauffe le mélange à 50°C et on ajuste le pH du milieu entre 11 et 14 en ajoutant une solution d'hydroxyde de potassium. On traite ensuite le mélange comme décrit dans l'exemple 1/C en obtenant 30 g (86 %) de perchlorate d'éthyl-1 hexahydro-1,2,3,4,6,7 indolo-2,3-a/ quinolizinium, F. : 176-177°C.

EXEMPLE 3 :

A) Ethyl-3 tétrahydro 2H-pyranone-2.

On porte à reflux pendant 4 heures un mélange de 216 g (1 mole) d'éthyl- γ -chloropropylcyanoacétate d'éthyle, 160 g (4 moles) d'hydroxyde de sodium, 600 ml d'eau et 400 ml d'alcool puis on chasse l'alcool par distillation à la pression atmosphérique. On porte le résidu aqueux à reflux pendant encore 2 heures puis on chasse par distillation 100 ml d'eau. On refroidit le résidu, on ajoute lentement un mélange de 220 ml d'acide sulfurique concentré et 390 ml d'eau et on agite le mélange en le portant à reflux pendant 3 heures. On refroidit le mélange, on ajoute 300 ml de toluène et on poursuit l'ébullition pendant encore 5 heures. On refroidit ensuite le mélange, on sépare la phase de toluène et on extrait la phase aqueuse par le toluène. On combine les solutions dans le toluène, on lave à l'eau, on sèche et on soumet à une distillation fractionnée. On obtient 98,6 g (77 %) d'éthyl-3 tétrahydro 2H-pyranone-2, $n_D^{25} = 1,4507$.

B) \int N-(éthyl-2 hydroxy-5 valéroyl) amino-2 éthyl-3 indole.

On chauffe à 110-120°C sous atmosphère d'azote un mélange de 64 g (0,5 mole) d'éthyl-3 tétrahydro 2H-pyranone-2 et 40 g (0,25 mole) de

tryptamine et on maintient la masse fondue à cette température pendant 3 à 4 heures. On recristallise le produit brut obtenu dans le chloroforme en obtenant 71,3 g de \lceil N-(éthyl-2 hydroxy-5 valéroyl) amino-2 éthyl \rceil -3 indole. Rendement 99 % (par rapport à la tryptamine). F. 72-74°C (à une vitesse de chauffage de 4°C/mn).

C) Perchlorate d'éthyl-1 hexahydro-1,2,3,4,6,7 indolo \lceil 2,3-a \rceil quinolizinium.

On porte à reflux pendant 12 heures un mélange de 288 g de \lceil N-(éthyl-2 hydroxy-5 valéroyl) amino-2 éthyl \rceil -3 indole et 500 ml d'oxychlorure de phosphore puis on chasse par distillation l'excès d'oxychlorure de phosphore. On ajoute au résidu 200 ml d'eau et 400 ml de dichloroéthane, on chauffe le mélange à 50°C et on ajuste le pH du milieu entre 11 et 14 avec une solution d'hydroxyde de potassium. On traite le mélange obtenu comme décrit dans l'exemple 1/C en obtenant 30 g (86 %) de perchlorate d'éthyl-1 hexahydro-1,2,3,4,6,7 indolo \lceil 2,3-a \rceil quinolizinium, F. 176-177°C.

EXEMPLE 4 :

A) Acide butyl- γ -hydroxy propylmalonique.

On porte à reflux en agitant pendant 2 heures un mélange de 28,6 g de butyl- γ -chloro propylmalonate d'éthyle ($n_D^{25} = 1,4465$), 14 g (0,35 mole) d'hydroxyde de sodium, 30 ml d'eau et 50 ml d'alcool puis on chasse l'alcool par distillation. On refroidit le résidu à 0°C et on l'acidifie à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique concentré. On sépare par filtration les cristaux, on lave à l'eau et on sèche. On obtient 17,2 g (79 %) d'acide butyl- γ -hydroxy propylmalonique, F. 137-138°C (à une vitesse de chauffage de 4°C/mn).

25 Analyse

théorique pour $C_{10}H_{18}O_5$ (M = 218,1) : C = 55,05 % ; H = 8,26 %
trouvée : C = 54,81 % ; H = 8,05 %

Spectre infrarouge : ν_{\max} 1700 et 1725 cm^{-1} (C=O de l'acide)

B) Butyl-3 tétrahydro 2H-pyranone-2

On porte à reflux pendant 0,5 heure, un mélange de 21,8 g (0,1 mole) d'acide butyl- γ -hydroxy propylmalonique et 150 ml de chlorobenzène puis on chasse 50 ml de solvant par distillation sous pression atmosphérique. On soumet le résidu à une distillation fractionnée sous vide et on recueille le produit à 126-134°C sur 5 mm Hg. On obtient 13,3 g (85 %) de butyl-3 tétrahydro 2H-pyranone-2 ; E. 104-106°C/0,7 mm Hg, $n_D^{25} = 1,4498$.

35 Analyse

théorique pour $C_9H_{16}O_2$ (M = 156,22) : C = 69,19 % ; H = 10,32 %
trouvée : C = 68,86 % ; H = 9,95 %

Spectre infrarouge (film) : \downarrow_{\max} 1730 cm^{-1} (C=O de l'ester)

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4): $\tau = 5,78$

(2H, $-\text{CH}_2-$ de l'ester), 7,38-8,90 (11H, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{}$), 9,08 (3H, $-\text{CH}_3$).

C) \int N-(butyl-2 hydroxy-5 valéroyl) amino-2 éthyl-3 indole.

On porte à reflux pendant 4 heures sous atmosphère d'azote un mélange de 18,7 g (0,12 mole) de butyl-3 tétrahydro 2H-pyranone-2, 16 g (0,1 mole) de tryptamine et 150 ml de chlorobenzène. On refroidit le mélange réactionnel, on sépare les cristaux par filtration, on lave et on sèche. On obtient 30,3 g (96 % par rapport à la tryptamine) de \int N-(butyl-2 hydroxy-5 valéroyl) amino-2 éthyl-3 indole. F. 78-80°C (à une vitesse de chauffage de 4°C/mn).

Analyse

théorique pour $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ (M = 316,43) : C = 72,11 % ; H = 8,92 % ; N = 8,85 %
trouvée : C = 71,80 % ; H = 9,18 % ; N = 8,92 %

Spectre infrarouge (KBr) : \downarrow_{\max} 3250 cm^{-1} (NH de l'indole).
1622 cm^{-1} (C=O de l'amide).

D) Perchlorate de butyl-1 hexahydro-1,2,3,4,6,7 indolo-2,3-a/quinolizinium.

On porte à reflux pendant 3 heures un mélange de 316,4 g de \int N-(butyl-2 hydroxy-5 valéroyl) amino-2 éthyl-3 indole, 300 ml de chlorobenzène et 350 ml d'oxychlorure de phosphore, puis on ajoute au mélange 100 ml d'eau et 400 ml de dichloroéthane. On refroidit le mélange à 20°C et on sépare les phases. On ajoute à la phase organique 100 ml d'eau et 300 ml de dichloroéthane et on ajuste le pH du mélange entre 11 et 14 avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium. On agite le mélange pendant 2 heures à 60°C puis on le traite comme décrit dans l'exemple 1/C.

On obtient 34,6 g (91 %) de perchlorate de butyl-1 hexahydro-1,2,3,4,6,7 indolo-2,3-a/quinolizinium; F. 201-202°C (à une vitesse de chauffage de 4°C/mn).

Analyse

théorique pour $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$ (M = 380,86) : C = 59,91 % ; H = 6,61 % ; N = 7,35 %
trouvée : C = 60,26 % ; H = 6,72 % ; N = 7,03 %

Spectre infrarouge (KBr) : \downarrow_{\max} 3240 cm^{-1} (NH de l'indole),

1622 cm^{-1} (C=N=)

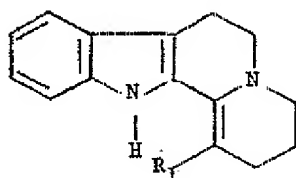
Spectre ultraviolet : λ_{\max} 359 nm ; $\log \epsilon = 4,3598$

Bien entendu diverses modifications peuvent être apportées par l'homme de l'art aux dispositifs ou procédés qui viennent d'être décrits uniquement à titre d'exemples non limitatifs sans sortir du cadre de l'invention.

5

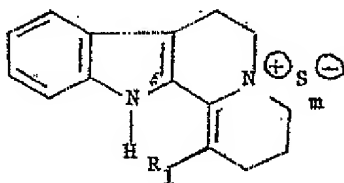
REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'une indolo[2,3-a]quinolizine de formule générale (I/A) :



(I/A)

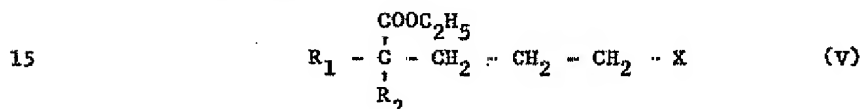
ou d'un de ses sels de formule générale (I/B) :



(I/B)

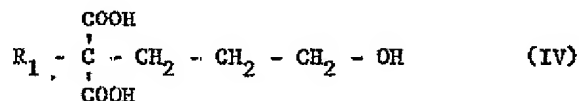
10 où S_m représente un résidu acide et R_1 représente un radical alkyle comportant de 1 à 10 atomes de carbone, caractérisé en ce que :

a) on fait réagir avec une base en présence d'eau un composé de formule générale (V)



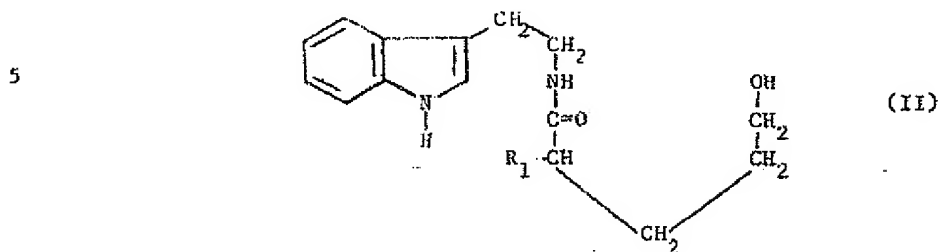
où R_1 a la même définition que ci-dessus, R_2 représente un radical cyano ou carbéthoxy et X représente un radical halogéno, on acidifie le mélange réactionnel, on isole le dérivé d'acide malonique de formule générale (IV) ainsi

20 obtenu :



25 où R_1 a la même signification que ci-dessus, on le fait réagir avec la tryptamine à l'état fondu, on traite avec un composé de phosphore réagissant facile-

ment avec l'eau puis avec une base le dérivé d'indole ainsi obtenu de formule générale (II) :



où R_1 a la même signification que ci-dessus et si on le désire on transforme la base libre ainsi obtenue en un sel d'addition d'acide, ou

b) on fait réagir avec une base en présence d'eau un composé de formule générale (V) où R_1 , R_2 et X ont les mêmes significations que ci-dessus, on acidifie le mélange réactionnel, on maintient à température élevée, éventuellement en présence d'un solvant, le dérivé d'acide malonique ainsi obtenu de formule générale (IV) où R_1 a la même signification que ci-dessus, on fait réagir avec la tryptamine éventuellement en présence d'un solvant, le dérivé de pyrane de formule générale (III) ainsi obtenu :



où R_1 a la même signification que ci-dessus on traite avec un composé de phosphore réagissant facilement avec l'eau et ensuite avec une base le dérivé d'indole ainsi obtenu de formule générale (II) où R_1 a la même signification que ci-dessus et si on le désire on transforme la base libre ainsi obtenue en un sel d'addition d'acide, ou

c) on fait réagir avec une base en présence d'eau un composé de formule générale (V) où R_1 , R_2 et X ont les significations précédemment indiquées, on acidifie le mélange réactionnel et on le maintient à température élevée, on fait réagir avec la tryptamine, éventuellement en présence d'un solvant, le composé ainsi obtenu de formule générale (III) où R_1 a la même signification que ci-dessus, on traite avec un composé de phosphore réagissant facilement avec l'eau puis avec une base le dérivé d'indole de formule générale (II)

ainsi obtenu où R_1 a la même signification que ci-dessus et si on le désire on transforme la base libre ainsi obtenue en un sel d'addition d'acide.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on commence la synthèse avec l'un quelconque des intermédiaires et qu'on ne réalise que les stades ultérieurs.

3. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que :

a) on fait réagir avec la tryptamine à l'état fondu ou en présence d'un solvant un dérivé d'acide malonique de formule générale (IV), où R_1 a la même signification que dans la revendication 1, on traite avec un composé de phosphore réagissant facilement avec l'eau puis avec une base le dérivé d'indole ainsi obtenu de formule générale (II) où R_1 a la même signification que dans la revendication 1, et si on le désire on transforme la base libre ainsi obtenue en un sel d'addition d'acide, ou

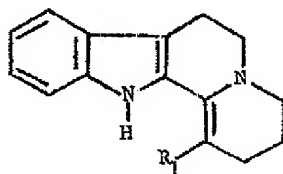
b) on maintient à température élevée, éventuellement en présence d'un solvant, un dérivé d'acide malonique de formule générale (IV) où R_1 a la même signification que dans la revendication 1, on fait réagir avec la tryptamine, éventuellement en présence d'un solvant, le dérivé de pyrane ainsi obtenu de formule générale (III) où R_1 a la même signification que dans la revendication 1, on traite avec un composé de phosphore réagissant facilement avec l'eau puis avec une base le dérivé d'indole ainsi obtenu de formule générale (II) où R_1 a la même signification que dans la revendication 1 et si on le désire on transforme la base libre ainsi obtenue en un sel d'addition d'acide.

4. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'on fait réagir avec la tryptamine éventuellement en présence d'un solvant, un dérivé de pyrane de formule générale (III) où R_1 a la même définition que dans la revendication 1, on traite avec un composé de phosphore réagissant facilement avec l'eau puis avec une base le dérivé d'indole ainsi obtenu de formule générale (II) où R_1 a la même signification que dans la revendication 1 et si on le désire on transforme la base libre ainsi obtenue en un sel d'addition d'acide.

5. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'on traite avec un composé de phosphore réagissant facilement avec l'eau puis avec une base un dérivé d'indole de formule générale (II) où R_1 a la même signification que dans la revendication 1, et, si on le désire, on transforme la base libre ainsi obtenue en un sel d'addition d'acide.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'on utilise directement les composés de départ ou les intermédiaires dans le mélange réactionnel où ils se forment sans aucun stade d'isolement.
- 5 7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'on utilise comme composé de phosphore réagissant facilement avec l'eau, un ou plusieurs composés de phosphore oxygénés et/ou halogénés.
- 10 8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'on utilise un composé de phosphore oxygéné en présence d'un halogène ou d'un hydracide halogéné.
9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'on conduit la réaction avec le composé de phosphore à température élevée par exemple entre 100 et 150°C, de préférence à la température d'ébullition du mélange réactionnel.
- 15 10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce qu'on conduit la réaction avec le composé de phosphore en présence d'un solvant organique tel qu'un hydrocarbure aromatique ou aliphatique ou dans un halogénure d'alkyle, de préférence en présence de benzène, de toluène, de xylène, de dichlorométhane, ou de dichloroéthane.
- 20 11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce qu'on conduit la réaction avec le composé de phosphore en présence d'un excès du réactif liquide.
12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce qu'on utilise comme réactif l'oxychlorure de phosphore.
- 25 13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'on utilise comme base un hydroxyde de métal alcalin ou alcalino-terreux ou un sel de métal alcalin formant des produits d'hydrolyse alcalins.
- 30 14. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 et 13, caractérisé en ce qu'on conduit la réaction avec une base à la température ordinaire ou à température élevée, de préférence entre 30 et 80°C.
15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 et 13 et 14, caractérisé en ce qu'on conduit la réaction avec une base dans un milieu aqueux en présence d'un solvant organique non miscible à l'eau.
- 35

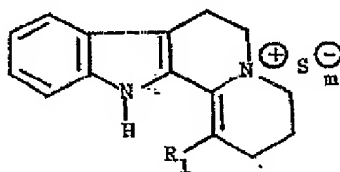
16. Composé caractérisé en ce qu'il correspond à la formule générale (I/A) :



(I/A)

où R_1 représente un radical méthyle ou un radical alkyle comportant de 3 à 10 atomes de carbone.

17. Composé caractérisé en ce qu'il correspond à la formule générale (I/B)



(I/B)

où R_1 représente un radical méthyle ou un radical alkyle comportant de 3 à 10 atomes de carbone et S_m représente un résidu acide.

18. Composé caractérisé en ce qu'il est la butyl-1 hexahydro-1,2,3,4,6,7 indolo[2,3-a]quinolizine.

19. Composés caractérisés en ce qu'ils sont les sels d'addition d'acide de la butyl-1 hexahydro-1,2,3,4,6,7 indolo[2,3-a]quinolizine.